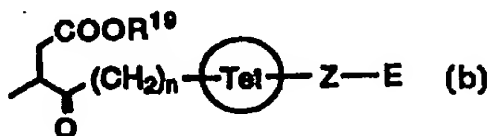
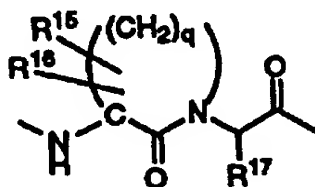
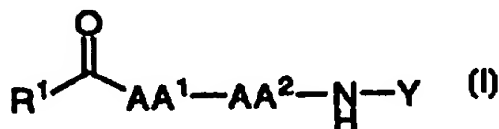




(51) 国際特許分類6 C07D 257/04, 403/12, 413/12, 417/12, C07K 5/06, 5/062, A61K 31/505, 31/55, 36/05	A1	(11) 国際公開番号 WO97/24339  (43) 国際公開日 1997年7月10日(10.07.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03801  (22) 国際出願日 1996年12月26日(26.12.96)  (30) 優先権データ 特願平7/351241 1995年12月27日(27.12.95) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 大元和之(OHMOTO, Kazuyuki)(JP/JP) 田中 真(TANAKA, Makoto)(JP/JP) 宮崎 徹(MIYAZAKI, Tohru)(JP/JP) 大野博之(OHNO, Hiroyuki)(JP/JP) 〒618 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihiisa et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)	(81) 指定国 JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: TETRAZOLE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称 テトラゾール誘導体およびその誘導体を有効成分とする医薬

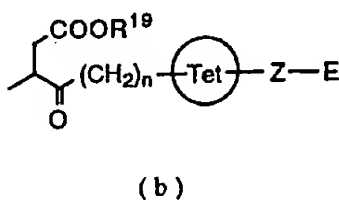
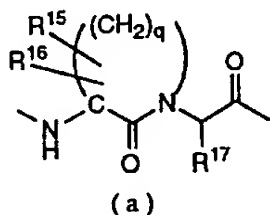
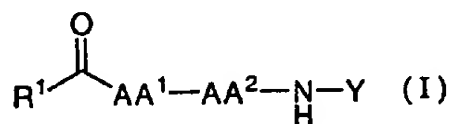


(57) Abstract

Tetrazole derivatives represented by general formula (I), nontoxic salts thereof, and drugs containing the same as the active ingredient. Because of having an inhibitory effect on the interleukin-1 $\beta$  converter enzyme, the compounds of general formula (I) are useful in the prevention and/or treatment of various inflammatory diseases, wherein R<sup>1</sup> represents H, alkyl, alkoxy, a carbocycle, a heterocycle, alkyl or alkoxy substituted by a carbocycle or a heterocycle, etc.; AA<sup>1</sup> represents a single bond or (i); AA<sup>2</sup> represents a single bond or (ii); or AA<sup>1</sup> and AA<sup>2</sup> may together form a group of formula (a); Y represents a group of formula (b) wherein the Tet ring represents a tetrazole ring; Z represents alkylene, alkenylene, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>26</sup> or alkylene wherein methylene is substituted by O, S, SO, SO<sub>2</sub> or NR<sup>26</sup>; and E represents H, alkyl, COOR<sup>27</sup> or (iii), wherein the Cyc ring represents a carbocycle or a heterocycle.

(57) 要約

一般式 (I) で示されるテトラゾール誘導体、その非毒性塩、およびそれらを有効成分とする医薬を提供する。一般式 (I) の化合物はインターロイキン-1 $\beta$ 変換酵素阻害作用を有するので、種々の炎症性疾患の予防および/または治療に有用である。



[式 (I) 中、 $R^1$ はH、アルキル、アルコキシ、炭素環、ヘテロ環、炭素環あるいはヘテロ環により置換されたアルキルまたはアルコキシ等；

$AA^1$ は単結合、 $\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ -NH-C(=O)- \end{array}$ の基； $AA^2$ は単結合、 $\begin{array}{c} R^9 \\ | \\ -N-C(=O)- \\ | \\ R^{10} \end{array}$ の基；

$AA^1$ および $AA^2$ は一緒になって式 (a) の基；Yは式 (b) の基（基中、Tet環はテトラゾール環；Zはアルキレン、アルケニレン、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>26</sup>、アルキレン基中のメチレンがO、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>26</sup>で置き変わったアルキレン；EはH、アルキル基、COOR<sup>27</sup>、

$\text{---}(\text{Cyc})-(R^{20})_p$ の基（Cyc環は炭素環、ヘテロ環））]。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SE	スウェーデン
AN	アンдорラ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SK	スロバキア
BB	バルバドス	GA	ガボン	MD	モルドバ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MK	マケドニア	TD	チャド
BG	ブルガリア	GN	ギニア	VI	ア共和国	TG	タンザニア
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モロッコ	TR	トルコ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MW	モザンビーク	TT	トリニダード・トバゴ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CH	スイス	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		
		LK	スリランカ				

## 明細書

テトラゾール誘導体およびその誘導体を有効成分とする医薬

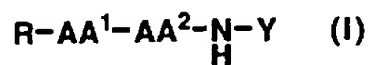
5

## 技術分野

本発明はテトラゾール誘導体に関する。

さらに詳しくは、1) インターロイキン-1  $\beta$  変換酵素阻害活性を有する一般式 (I)

10



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるテトラゾール誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物、

2) それらの製造方法、および

15

3) それらを含む薬剤に関する。

## 背景技術

20

インターロイキン-1 (IL-1) は、免疫反応、炎症反応、造血反応および神経内分泌系の機能発現の制御等に直接あるいは間接的に関与し、生体制御の上で中心的な役割をしているサイトカインである。IL-1 には、等電点の異なる2種類の分子が存在し、それぞれ IL-1  $\alpha$  (pI = 5)、IL-1  $\beta$  (pI = 7) と名付けられている。これらは共に、分子量 31 k d の前駆体として合成される。このうち、IL-1  $\beta$  前駆体は IL-1 レセプターに結合できず、生物活性を発現しない。IL-1  $\beta$  変